

人骨髓间充质干细胞及其外泌体在肝移植术后肝缺血再灌注损伤中潜在治疗作用的研究进展

张奕涵, 姚伟锋

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81974081)

作者单位: 中山大学附属第三医院手术麻醉中心, 广州 510630

第一作者: 张奕涵, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 围术期器官保护。E-mail: zhyihan@mail3.sysu.edu.cn

通信作者: 姚伟锋, 医学博士, 副主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 器官损伤机制及保护策略研究。E-mail: yaowf3@mail.sysu.edu.cn



姚伟锋, 中山大学附属第三医院手术麻醉中心副主任, 博士研究生导师, 中华医学会麻醉学分会青年学组委员, 广东省医学会麻醉学分会秘书, 广东省医学会麻醉学分会青委会副主委, 中国研究型医院学会麻醉学专业委员会委员, 中国医疗器械行业协会麻醉与围术期医学分会委员, 广东省研究型医院学会会员, 广东省青年科学家协会会员。曾获广东省优秀青年麻醉医师, 中山大学附属第三医院第一批重大人才工程培育计划项目中青年杰出人才, 2021 年广东省科技进步奖二等奖等。主持国家自然科学基金面上项目 1 项, 国家自然科学基金青年科学基金项目 1 项, 广东省自然科学基金项目 2 项及广州市基金项目 4 项。目前发表 SCI

收录论文 61 篇, 以第一作者或通信作者发表论文 47 篇, 其中 JCR 一区论文 12 篇, 10 分以上 4 篇, 总影响因子 397.7 分, 近 5 年他引次数 1 382 次, H 指数 23, 单篇最高引用 91 次。现兼任 *Anesthesiology and Perioperative Science* 杂志青年编委, *Medical Gas Research* 杂志编委, 《实用医学杂志》青年编委, 《麻醉安全与质控》助理编委。参编《围术期标准数据集》《围手术期器官功能评估与麻醉决策》等著作, 参与组织第 9 版《米勒麻醉学》中文版翻译及审校工作, 参与编写《小儿肝移植术麻醉管理专家共识》。

[摘要] 肝缺血再灌注损伤(HIRI)是传统肝移植术中不可避免的病理生理过程,其严重程度受到来自供体和受体的多方面因素影响,最严重者可导致术后早期移植肝无功能。人骨髓间充质干细胞(BMSCs)及其外泌体已在临床试验中被证实具有促进组织修复与免疫调节的能力,这一治疗作用在 HIRI 的防治中具有较强的应用前景。该文旨在综述 BMSCs 及其外泌体在移植肝 HIRI 防治中潜在作用机制的研究进展及未来研究方向。

[关键词] 肝缺血再灌注损伤; 肝移植; 人骨髓间充质干细胞; 外泌体

[中图分类号] R 657.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)04-0384-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.04.06

Research progress on the therapeutic potential effects of human bone marrow mesenchymal stem cells and their exosomes in the treatment of hepatic ischemia-reperfusion injury after liver transplantation ZHANG Yihan, YAO Weifeng. Center of Surgery and Anesthesiology, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

[Abstract] Hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI) is an inevitable pathophysiological process during traditional liver transplantation. Its severity can be affected by multiple factors involving both donors and recipients, and the most severe consequence can be early post-operative graft dysfunction. Human bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) and their exosomes have been proven to be capable of promoting tissue regeneration and immune modulation in clinical trials, therefore, they have promising prospects in treating and preventing HIRI. We aim to review the current research progress in the potential mechanism as well as the future research direction of BMSCs and their exosomes in the prevention and treatment of HIRI.

[Key words] Hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI); Liver transplantation; Human bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs); Exosome

肝移植手术是治疗终末期肝病最为有效的方法。目前,围术期各类重要器官的并发症防治是肝移植研究领域的重中之重^[1]。移植肝无功能或功能低下是肝移植患者经历的最严重并发症,甚至部分患者需要接受再次肝移植,给患者及其家庭带来巨大的创伤。在传统移植手术的器官获取、保存及植入过程中,供肝主要会经历“灌注、低温保存、再灌注”的过程,加上异体移植的潜在排斥反应,肝移植术后供肝可能出现缺血再灌注损伤、急性或慢性排斥反应、胆管狭窄等病理学损伤表现,其中以肝缺血再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)最为常见。约有 40% 的 HIRI 发生于术后 7 d 之内^[2],其严重程度可受到供体年龄、供受体血型一致情况、供肝脂肪变性程度等因素影响。本文综述 HIRI 现有研究方向,并重点探讨人骨髓间充质干细胞(human bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)及其分泌组(secretome)在 HIRI 防治中的研究进展。

1 HIRI 的防治研究现状

目前光镜下公认的 HIRI 病理学诊断依据为发生于小叶中央区(尤其是中央静脉周围)的肝细胞水样/气球样变性、肝细胞呈现不同程度的“坏死”或“凋亡”样改变、胆汁淤积、肝窦内中性粒细胞浸润和轻微汇管区炎症,无静脉内皮炎^[2]。其病理生理机制为肝缺血再灌注后氧化应激与炎症反应加剧,由此引发免疫细胞募集,诱发级联扩大的免疫反应,最终导致肝实质细胞死亡。在电镜下,这些“死亡”的肝细胞可进一步呈现为非特异性坏死或铁死亡、凋亡、坏死性凋亡、焦亡等调节性细胞死亡的特点。因此,目前 HIRI 防治研究的思路主要有:抑制氧自由基生成或促进氧自由基清除;抑制由特定分子信号通路诱发的调节性肝细胞死亡;促进损伤肝细胞再生;调节免疫细胞活性缓解免疫损伤。具体治疗方法则主要有药物治疗、缺血预处理和后处理、干细胞及其分泌组注射疗法和无缺血移植技术^[1,3]。药物治疗方面,麻醉药物、抗炎药物、抗氧化剂等均可一定程度缓解 HIRI,主要机制为降低肝内活性氧生成、抑制炎症因子释放。尽管诸如丙泊酚等麻醉药的后处理对移植肝损伤表现出一定程度的保护作用^[4-5],但临床应用时会受到患者血流动力学稳定性的限制。另外,抗炎与抗氧化药物在移植肝损伤中的疗效目前也缺乏高质量临床证据支持。缺血预处理和缺血后处理的主要干预机制为利用轻度组织缺血(多为远端非重要脏器轻度缺血),诱使机体产生自发适应性反应,增强机体对后续剧烈缺血的耐受能力^[1]。例如,在小鼠后肢行

约 10 min 的远端缺血预处理可以缓解肝部分缺血再灌注术后肝细胞凋亡,并降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,这一机制可能与血中高迁移率族蛋白 B1(high-mobility group box 1 protein, HMGB1)的释放有关^[6]。然而,出于伦理考虑,缺血预处理及缺血后处理干预较难展开大规模随机对照临床试验。体外灌注无缺血器官移植技术通过特定机器与灌注液在器官离体期间持续对其进行灌注,从而缩短器官缺血时间并缓解 HIRI,是近年来发展较为迅速的新兴技术,目前已进入临床试验阶段^[7]。由于既往采用的低温冷灌注器官保存法在正常供肝中已表现出较好的器官保存效果,故基于性价比方面的考量,目前体外灌注无缺血移植技术多用于边缘性供体的器官质量观察与器官转运^[8]。考虑到边缘性供体对缺血缺氧的敏感性较普通供体升高,有越来越多的研究开始考虑在体外灌注期间联合应用干细胞预处理来提高供体的保存效果^[9-10]。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是具有自我更新能力和分化潜能的细胞,可存在于骨髓、脐带血与脐带、胎盘或脂肪组织中。MSCs 可在诱导刺激后分化为多种细胞,还具有一定的调节免疫细胞的能力,因此是近年来研究热度较高的 HIRI 治疗方法^[11]。MSCs 注射疗法是指将活细胞悬液通过静脉或鞘内直接注射到病变部位,其临床研究设计和监管体系均已较为成熟,安全性与有效性也已在多个临床试验中得到证明。这一疗法可能通过下列机制对受体组织或细胞起相应的调节作用:细胞分化与修复作用、定植后细胞-细胞直接接触作用、线粒体转移和旁分泌效应^[12]。旁分泌效应是指 MSCs 可以分泌一系列生物活性分子到细胞外间隙,如可溶性蛋白、核酸、磷脂及细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)等,上述分子统称为 MSCs 分泌组,可进一步通过血液等细胞外液在不同器官、组织、细胞之间传递,并对受体细胞起调节作用。与细胞注射疗法相比, MSCs 分泌组的获取无需复杂的细胞收集操作程序,可在细胞系培养期间的短时间内大量收集。目前各类研究显示, BMSCs 分泌组在人、小鼠、大鼠体内试验中均表现出良好的组织修复和免疫调节作用,并能达到与细胞注射疗法等同的效果,更适合向临床应用转化^[13]。外泌体(exosome)是由细胞主动分泌,具有脂质双分子层膜结构、直径 30 ~ 200 nm 的 EV^[13],主要通过大量收集条件培养基(conditioned medium, CM),即培养过细胞并含有完整细胞分泌组的培养基上清液,再对其中成分进行提纯获得。外泌体表面表达 CD63、CD9、CD81 等标志物,内含蛋白质、

核酸等物质^[14],是一种重要的细胞间通讯工具。外泌体可与细胞膜上某些特殊受体直接结合,激活囊泡摄取信号通路,借此进入目标细胞内,也可通过与细胞膜直接融合、内吞,将其内容物直接释放入目标细胞。外泌体还可通过细胞表面作用,直接结合嵌插于双层磷脂膜上的生物分子(蛋白、核酸等),引起下游信号通路改变,而无需传送其内容物^[15]。已有诸多研究采用荧光素酶蛋白、荧光染料、放射性核素等不同示踪手段,对各种细胞来源的外泌体在动物体内的药代动力学进行分析。结果均显示,不论为何种来源的外泌体,在哺乳动物中经静脉注射后 2~4 min 均可从血中消除,之后主要转移到肝脏中,在脾、肾、肺、淋巴结等器官中也有一定程度富集^[16]。外泌体这一天然的肝脏靶向性,使其适合作为一种靶向治疗肝脏疾病的递送系统。

2 BMSCs 注射疗法在 HIRI 治疗中的作用及研究进展

BMSCs 是一类起源于中胚层的成体间充质干细胞,具有自我更新及多向分化潜能,可分化为多种间质组织,如骨骼、软骨、脂肪、骨髓造血组织等,是现阶段临床试验中应用最多的干细胞之一^[17]。目前发现体外培养的 BMSCs 在肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等诱导条件下可分化为肝细胞^[18]。但目前文献显示,普通 BMSCs 在一般诱导条件下,要分化成细胞形态和分子标志物都较为确切的肝细胞所需时间较长(21~28 d)^[19]。Ishii 等^[20]的研究显示,转染了四环素(tetracycline, Tet)诱导过表达肝细胞核因子 3 β (hepatocyte nuclear factor 3 β , HNF3 β)质粒的 BMSCs 可以在 Tet 诱导 8 d 后分化为肝细胞。Chamberlain 等^[21]在研究中使用超声引导将人源 BMSCs 注射入绵羊宫内胎儿的肝脏内,于注射后 56~70 d 检测到绵羊胎儿肝内具有人来源的肝细胞。然而,临床场景中的 HIRI 多发生于移植术后早期(术后 7 d 之内)^[2],在这一时间窗内 BMSCs 可能尚未能分化为肝细胞。BMSCs 也可在氧化应激环境诱导下,通过将线粒体转移至靶细胞、替换失活线粒体、增强靶细胞能量代谢能力来发挥保护作用^[22]。Islam 等^[23]的研究显示,将小鼠 BMSCs 经气管注入小鼠肺内,可在注入后 4 h 检测到肺泡上皮细胞内出现 BMSCs 来源的线粒体,其机制可能为 BMSCs 与肺泡上皮细胞直接接触后形成含有 Connexin 43 蛋白的缝隙连接通道。Wang 等^[24]的研究显示,大鼠 BMSCs 与大鼠软骨细胞在体外按 1:1 比

例共培养 24 h 后,可在大鼠软骨细胞中检测到 BMSCs 来源的线粒体。BMSCs 注射疗法已在诸多临床试验中被证明对移植物抗宿主疾病具有一定的预防作用^[17]。既往较多研究将人源 BMSCs 用于鼠类动物模型, BMSCs 的干性和免疫调节能力使此类异种细胞互作研究的结论也可较好地推广到同种细胞的互作^[17]。在动物实验中, BMSCs 单次给药剂量多为 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 个细胞/kg,也与临床试验中应用的单次剂量相符,但在临床上常为多疗程用药^[25]。然而这一疗法的应用仍受限于以下几点:单次移植 MSCs 所需活细胞的数量较高;定向分化能力受限,有可能出现非目标分化甚至细胞恶变或瘤样变;潜在并发症,如感染、注射血管栓塞、肾功能不全和异体细胞移植导致过敏等^[26]。尽管自体干细胞移植也已较为成熟,但有研究显示肝硬化患者由于全身炎症反应加重及胰岛素抵抗诱发应激,自体 BMSCs 会出现能量代谢功能受损、细胞功能耗竭,这可能会限制肝硬化患者自体 BMSCs 移植的治疗效果^[27]。考虑到细胞注射疗法的上述缺陷,选择分子量更小、免疫原性更低、功能分子更为富集的 BMSCs 分泌成分或 BMSCs 外泌体作为替代治疗方案,在临床上可能更为安全。

3 BMSCs 外泌体在 HIRI 治疗中的作用及研究进展

各种 MSCs 来源的外泌体已被证实可针对移植肝发挥保护作用^[17,28]。如 Yao 等^[29]的研究显示脐带来源干细胞的外泌体可通过其内包裹的锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD),抑制肝内中性粒细胞浸润与肝细胞氧化应激,从而缓解 HIRI。Du 等^[30]的研究表明,人诱导多能干细胞来源的外泌体可促进缺血再灌注后小鼠原代肝细胞和人 HL7702 细胞的增殖。这一作用可能与下列机制有关:外泌体与目标细胞膜融合之后激活细胞膜鞘磷脂相关代谢通路,即鞘氨醇激酶 1/1-磷酸鞘氨醇通路。BMSCs 来源的外泌体在心肌、脊髓、肠道的缺血再灌注损伤动物模型中均有一定程度的保护作用^[31-33]。Damania 等^[34]的研究也提示大鼠 BMSCs 来源的外泌体可以缓解体内和体外药物诱导肝损伤模型中的肝实质细胞损伤,也可缓解大鼠肝部分缺血模型的肝脏损伤,但在这一研究中并未详细阐明 BMSCs 外泌体的具体作用机制。目前围绕天然 BMSCs 外泌体设计的研究,多是在对外泌体进行高通量多组学测序的基础上,筛选外泌体内相对富集的某一功能分子,如环状 RNA(circRNA)、小分子 RNA(microRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)或其余可溶性蛋白质等,并验证其对目标细胞或器官的作用。值

得注意的是,外泌体的作用效果与其提纯方式、作用浓度、双层膜组分、膜包裹内容物和内化后细胞器定位都有关系。外泌体包裹的内容物组分与原始分泌细胞所处的状态息息相关,可通过基因修饰、药物处理等方法调控分泌源细胞的状态,从而直接调节外泌体内容物。如 Zheng 等^[35]的研究提示,血红素预处理后,MSCs 分泌的外泌体可能通过传递 miR-183-5p 抑制心肌细胞衰老,从而缓解心肌梗死后的心脏损伤。然而,现阶段不同研究经高通量测序测得的天然 BMSCs 外泌体内容物较难统一。这可能与下列因素有关:BMSCs 培养状态不一致;单个研究中获取外泌体量有限;测序样本量偏小,批次效应显著,等等。因此,稳定提取源于细胞的状态和提高外泌体获取率有助于增强此类研究的可重复性。随着组织工程技术发展日益成熟,现有技术已可以在体外培养 BMSCs 时让其长期保持干性,并能够依附三维框架实现稳定、大规模、立体培养^[36-37],这有助于一次性获取大量状态稳定、内容物统一的 BMSCs 外泌体。还可以用人为修饰方法让 BMSCs 外泌体内搭载特殊材料或药物,使其成为一种药物递送系统。例如,可以利用工程化外泌体改造技术,使用特定质粒转染 BMSCs 细胞株,采用纯化获得特异性带有转载功能的工程化外泌体。通过外泌体的表面连接靶向肽,利用细胞内共表达或电穿孔等方式将特异性分子负载到外泌体中,增强其靶向递送功能分子的能力。如 Gu 等^[33]就尝试在 BMSCs 源性外泌体中搭载 miR302,并连接心肌靶向肽,从而增强此类外泌体对心肌缺血再灌注的保护作用。Liang 等^[38]设计了膜表面含有载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, Apo A1) 的工程化外泌体,借助 Apo A1 蛋白与 B 类 1 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type 1, SR-B1) 的结合能力,提高此类外泌体对高表达 SR-B1 肝癌细胞的靶向性。然而,针对正常肝实质细胞的外泌体靶向修饰技术目前尚未见报道。研究还应考虑提高外泌体的内化率,以及内化后所作用的细胞器亚定位。目前外泌体的内化机制与最终作用的细胞器定位机制仍有许多方面尚未阐明,需要在具体研究中通过荧光示踪等方法进行定位验证。

4 结语

目前绝大部分移植中心可按临床指南将供肝缺血时间控制在 6~8 h 内,借此控制 HIRI。然而,供肝短缺的加重促生了诸如超标准供体、劈离式肝移植等方案。这些措施虽然可为等候时间有限的重症肝衰竭患者解决燃眉之急,但也可能因为缺血时间延长、

供体耐受缺氧能力下降等因素加重 HIRI,引发更严重的术后并发症,增加围术期管理难度。因此,除了控制缺血时间之外,我们始终需要增强供肝耐缺氧能力,优化供肝功能的保护方法。BMSCs 及其外泌体输注疗法是已经过临床试验验证、具有一定安全性和有效性的治疗方法,其临床转化路径和监管法规均较为成熟。随着外泌体工程化技术的发展,目前已可在基础研究中实现外泌体靶向性的增强,以及外泌体内功能分子的搭载、富集或修饰。在深入探究 HIRI 中各类细胞死亡或损伤机制的基础上,有望设计出针对 HIRI 的靶向性强、内容物稳定的外泌体治疗体系,并促进其临床转化。

参考文献

- [1] Liu H, Man K. New insights in mechanisms and therapeutics for short- and long-term impacts of hepatic ischemia reperfusion injury post liver transplantation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8210.
- [2] 全国肝胆肿瘤及移植病理协作组. 肝移植术后常见病变的病理诊断与分级指南(1)[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2008, 2(1): 39-43.
- [3] Masior Ł, Graj M. Methods of attenuating ischemia-reperfusion injury in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8229.
- [4] Ge M, Chen H, Zhu Q, et al. Propofol post-conditioning alleviates hepatic ischaemia reperfusion injury via BRG1-mediated Nrf2/HO-1 transcriptional activation in human and mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3693-3704.
- [5] Feige K, Torregroza C, Gude M, et al. Cardioprotective properties of humoral factors released after remote ischemic preconditioning in CABG patients with propofol-free anesthesia—a translational approach from bedside to bench[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5): 1450.
- [6] Wang F, Birch SE, He R, et al. Remote ischemic preconditioning by hindlimb occlusion prevents liver ischemic/reperfusion injury: the role of high mobility group-box 1[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(2): 292-299.
- [7] Ceresa CDL, Nasralla D, Pollok JM, et al. Machine perfusion of the liver: applications in transplantation and beyond[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(3): 199-209.
- [8] Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2939.
- [9] Bogensperger C, Hofmann J, Messner F, et al. Ex vivo mesenchymal stem cell therapy to regenerate machine perfused organs[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5233.
- [10] Zhao L, Hu C, Han F, et al. Combination of mesenchymal stromal cells and machine perfusion is a novel strategy for organ preservation in solid organ transplantation[J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 384(1): 13-23.
- [11] Zhang YC, Liu W, Fu BS, et al. Therapeutic potentials of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for ischemic-type biliary lesions following liver transplantation[J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(2): 194-199.

- [12] Oliva J. Therapeutic properties of mesenchymal stem cell on organ ischemia-reperfusion injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(21):5511.
- [13] Harrell CR, Fellabaum C, Jovicic N, et al. Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome[J]. *Cells*, 2019,8(5):467.
- [14] Zhang L, Liu H, Jia L, et al. Exosomes mediate hippocampal and cortical neuronal injury induced by hepatic ischemia-reperfusion injury through activating pyroptosis in rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:3753485.
- [15] Psaraki A, Ntari L, Karakostas C, et al. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem/stromal cells: the regenerative impact in liver diseases[J]. *Hepatology*, 2022,75(6):1590–1603.
- [16] Morishita M, Takahashi Y, Nishikawa M, et al. Pharmacokinetics of exosomes—an important factor for elucidating the biological roles of exosomes and for the development of exosome-based therapeutics [J]. *J Pharm Sci*, 2017,106(9):2265–2269.
- [17] Li Y, Hao J, Hu Z, et al. Current status of clinical trials assessing mesenchymal stem cell therapy for graft versus host disease: a systematic review[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022,13(1):93.
- [18] Chivu M, Dima SO, Stancu CI, et al. In vitro hepatic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells under differential exposure to liver-specific factors[J]. *Transl Res*, 2009,154(3):122–132.
- [19] Yang B, Duan W, Wei L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived hepatocyte-like cell exosomes reduce hepatic ischemia/reperfusion injury by enhancing autophagy[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(6):372–379.
- [20] Ishii K, Yoshida Y, Akechi Y, et al. Hepatic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by tetracycline-regulated hepatocyte nuclear factor 3beta[J]. *Hepatology*, 2008,48(2):597–606.
- [21] Chamberlain J, Yamagami T, Colletti E, et al. Efficient generation of human hepatocytes by the intrahepatic delivery of clonal human mesenchymal stem cells in fetal sheep[J]. *Hepatology*, 2007,46(6):1935–1945.
- [22] Velarde F, Ezquerro S, Delbruyere X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated transfer of mitochondria: mechanisms and functional impact [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022,79(3):177.
- [23] Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury[J]. *Nat Med*, 2012,18(5):759–765.
- [24] Wang R, Maimaitijuma T, Ma YY, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived mesenchymal stromal cells to chondrocytes protects against cartilage degenerative mitochondrial dysfunction in rats chondrocytes[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2020,134(2):212–218.
- [25] You Y, Wen DG, Gong JP, et al. Research status of mesenchymal stem cells in liver transplantation[J]. *Cell Transplant*, 2019,28(12):1490–1506.
- [26] Zheng W, Yang Y, Sequeira RC, et al. Effects of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem/stromal cells on liver diseases[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2019,14(5):442–452.
- [27] Kumar D, Maheshwari D, Nautiyal N, et al. Defects in energy metabolism are associated with functional exhaustion of bone marrow mesenchymal stem cells in cirrhosis[J]. *Am J Stem Cells*, 2022,11(1):12–27.
- [28] Galipeau J, Krampera M, Barrett J, et al. International Society for Cellular Therapy perspective on immune functional assays for mesenchymal stromal cells as potency release criterion for advanced phase clinical trials[J]. *Cytotherapy*, 2016,18(2):151–159.
- [29] Yao J, Zheng J, Cai J, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate rat hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing oxidative stress and neutrophil inflammatory response[J]. *FASEB J*, 2019,33(2):1695–1710.
- [30] Du Y, Li D, Han C, et al. Exosomes from human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stromal cells (hiPSC-MSCs) protect liver against hepatic ischemia/reperfusion injury via activating sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017,43(2):611–625.
- [31] Wan Z, Zhang Y, Lv J, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells regulate pyroptosis via the miR-143-3p/myeloid differentiation factor 88 axis to ameliorate intestinal ischemia-reperfusion injury[J]. *Bioengineered*, 2023,14(1):2253414.
- [32] Yang D, Wei H, Sheng Y, et al. Circ_0006640 transferred by bone marrow-mesenchymal stem cell-exosomes suppresses lipopolysaccharide-induced apoptotic, inflammatory and oxidative injury in spinal cord injury[J]. *J Orthop Surg Res*, 2024,19(1):50.
- [33] Gu J, You J, Liang H, et al. Engineered bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes loaded with miR302 through the cardiomyocyte specific peptide can reduce myocardial ischemia and reperfusion(I/R) injury[J]. *J Transl Med*, 2024,22(1):168.
- [34] Damania A, Jaiman D, Teotia AK, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosome-rich fractionated secretome confers a hepatoprotective effect in liver injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018,9(1):31.
- [35] Zheng H, Liang X, Han Q, et al. Hemin enhances the cardioprotective effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes against infarction via amelioration of cardiomyocyte senescence[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021,19(1):332.
- [36] Vecchiarelli R, Penolazzi L, Lambertini E, et al. Effect of dynamic three-dimensional culture on osteogenic potential of human periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells entrapped in alginate microbeads [J]. *J Periodontol Res*, 2015,50(4):544–553.
- [37] Zhou Y, Tsai TL, Li WJ. Strategies to retain properties of bone marrow-derived mesenchymal stem cells ex vivo[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017,1409(1):3–17.
- [38] Liang G, Kan S, Zhu Y, et al. Engineered exosome-mediated delivery of functionally active miR-26a and its enhanced suppression effect in HepG2 cells[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018,13:585–599.

[收稿日期 2024-03-08][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

张奕涵,姚伟锋.人骨髓间充质干细胞及其外泌体在肝移植术后肝缺血再灌注损伤中潜在治疗作用的研究进展[J].中国临床新医学,2024,17(4):384–388.